

О.Б. Гордеева<sup>1, 2</sup>, А.В. Доброток<sup>1</sup>, М.В. Волкова<sup>2</sup>, Н.Л. Алешенко<sup>1</sup>, В.С. Каргин<sup>1</sup>,  
И. Джгаркава<sup>1</sup>, Н.Ф. Ждановская<sup>2</sup>

<sup>1</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»,  
Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

# Результаты одномоментного исследования агрегационной функции тромбоцитов у детей с геморрагическим синдромом

Автор, ответственный за переписку:

Доброток Альбина Витальевна, лаборант-исследователь НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2  
ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1, e-mail: dobrotokav@gmail.com

**Обоснование.** Ранняя диагностика тромбоцитопатий у детей является актуальной задачей педиатрии. Диагностика позволяет предотвратить развитие кровотечений, хронической постгеморрагической анемии, снижает риск развития тромбозов. **Цель исследования** — оценить частоту встречаемости нарушений агрегации тромбоцитов у детей с проявлениями геморрагического синдрома на фоне хронической патологии. **Методы.** Исследование проведено на базе НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» в период с января по декабрь 2022 г. В исследование были включены 62 ребенка, из них отобраны 50 детей (21 мальчик и 29 девочек) в возрасте от 2 лет 3 мес до 17 лет 11 мес. Медиана возраста составила 9,4 (7,2; 13,4). Агрегатометрию проводили с помощью импедансного полуавтоматического агрегометра в цельной крови. **Результаты.** Дети были распределены на следующие группы: заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС), лизосомные болезни накопления (ЛБН), наследственные моногенные синдромы (НМС), дети с диспластическим синдромом (ДС), дети с патологией нервной системы (НС). Гипоагрегация с тромбин-активирующим пептидом (TRAP-тест) выявлена в 28% случаев ( $n = 14$ ), чаще у детей из группы с НМС — 10% ( $n = 5$ ) и с наличием ДС — 10% ( $n = 5$ ). Гипоагрегация с аденозиндифосфатом (ADP-тест) выявлена в 20% случаев ( $n = 10$ ), с арахидоновой кислотой (ASPI-тест) — у 14% ( $n = 7$ ). Гиперагрегация с TRAP-тестом выявлена у 12% ( $n = 6$ ), с ADP-тестом — в 8% случаев ( $n = 4$ ). Гиперагрегация с ASPI-тестом выявлена в 18% случаев ( $n = 9$ ). **Заключение.** Проанализированы результаты агрегационной функции тромбоцитов, гипоагрегация с индукторами наблюдалась более чем у половины детей, гиперагрегация наблюдалась практически у половины пациентов.

**Ключевые слова:** тромбоцитопатии, дети, педиатрия, агрегация, агрегатометрия, кровотечения, наследственные заболевания

**Для цитирования:** Гордеева О.Б., Доброток А.В., Волкова М.В., Алешенко Н.Л., Каргин В.С., Джгаркава И., Ждановская Н.Ф. Результаты одномоментного исследования агрегационной функции тромбоцитов у детей с геморрагическим синдромом. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(1):6–14. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i1.2658>

## ОБОСНОВАНИЕ

Известно, что тромбоциты представляют собою безъядерные клетки крови, продуцируемые мегакариоцитами и способные изменять морфологию в зависимости от условий. Тромбоциты являются ключевыми участниками первичного гемостаза, выполняют ангиотрофическую функцию, участвуют в воспалительных реакциях, ремоделировании и регенерации поврежденных тканей. Нормально функционирующие тромбоциты играют важную роль в восстановлении различных повреждений, повышают фагоцитарную функцию лейкоцитов. Благодаря наличию на их поверхности специальных рецепторов — TLRs (Toll-like receptors) — они незамедлительно реагируют на любой бактериальный антиген, за что в англоязычной литературе получили название «кочевники-часовые порядка» (nomadic sentinels) [1].

Дефекты в работе тромбоцитов могут способствовать развитию повышенного риска кровотечения или тромбообразования.

Основными компонентами цитоскелета являются микротрубочки и микрофиламенты, которые определяют форму и объем клеток [2]. К специфическим органеллам тромбоцитов относятся три типа гранул: альфа-гранулы, плотные гранулы и лизосомы, а также митохондрии, вакуоли, аппарат Гольджи. Плотные гранулы содержат аденозиндифосфат, аденозинтрифосфат, серотонин, пирофосфаты, ионы кальция. Альфа-гранулы — фактор роста, бета-тромбоглобулин, фактор VIII — антиген фактора Виллебранда, фактор V, фибриноген, тромбоспондин, фибронектин.

Тромбоцитопатии реализуются вследствие нарушения системы гемостаза и качественных дефектов тромбоцитов при их нормальном количестве, что создает

предпосылки к снижению нормальной функции гемостаза.

При наследственных тромбоцитопатиях существуют врожденные аномалии тромбоцитов (мембранные, внутриклеточные, нарушение адгезии, агрегации тромбоцитов, нарушение высвобождения и дефицит гранул и др.). Приобретенные тромбоцитопатии характеризуются нарушением функциональных свойств тромбоцитов вследствие основного заболевания.

Жизнеугрожающие кровотечения при наследственных тромбоцитопатиях встречаются редко (1 : 1000), в то время как спонтанные и посттравматические кровотечения распространены достаточно широко.

Тромбоцитопатии характеризуются развитием геморрагического синдрома спонтанного или посттравматического характера по микроциркуляторному типу; клинически могут проявляться в виде экхимозов, петехий, носовых, десневых, луночковых кровотечений обильными и длительными меноррагиями, почечными, желудочно-кишечными, послеоперационными кровотечениями, кровоизлияниями в головной мозг. Тяжесть варьиабельна и зависит от вида тромбоцитопатии, степени качественных и количественных дефектов тромбоцитов. Диагностика чрезвычайно сложна, так как требуется проведение множества лабораторных тестов [3].

Диагностика тромбоцитопатий основывается на выявлении геморрагического синдрома микроциркуляторного типа в сочетании с нарушением функциональных и биохимических характеристик тромбоцитов.

По данным ряда публикаций, от 36 до 80% всех кровотечений у детей связаны с нарушением тромбоцитарного компонента гемостаза. Дефекты первичного гемостаза представляют собой наиболее распространенные причины аномальных кровотечений. Первые симптомы в виде геморрагического синдрома могут появиться уже в раннем возрасте с дальнейшим прогрессированием по мере взросления ребенка. Клинические проявления способствуют развитию жизнеугрожающих кровотечений при травмах и оперативных вмешательствах, что делает их своевременную диагностику актуальной проблемой и требует проведения комплексного обследования [4].

К сожалению, своевременная диагностика данной группы заболеваний на ранних этапах клинических проявлений затруднена. Пациенты долгое время лечатся у специалистов узкого профиля в зависимости от локализации кровотечения (оториноларингологов, гинекологов, стоматологов), что сопровождается недостаточной эффективностью лечения и полипрагмазией [5].

Особую тревогу вызывает низкий уровень информированности практикующих врачей. Лишь незначительная часть пациентов попадает к гематологу.

Первым звеном диагностики тромбоцитопатий является подробный сбор анамнеза пациента и его родственников. При наличии в анамнезе геморрагического синдрома с микроциркуляторным типом кровоточивости необходимо проводить тщательный сбор анамнестических данных, уделяя внимание наследственному характеру

Olga B. Gordeeva<sup>1,2</sup>, Albina V. Dobrotok<sup>1</sup>, Mariia V. Volkova<sup>2</sup>, Natalia L. Aleshenko<sup>1</sup>, Vladimir S. Kargin<sup>1</sup>, Irine Dzharkava<sup>1</sup>, Nadezhda F. Zhdanovskaia<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## The results of the cross-sectional study of platelet aggregative function in children with hemorrhagic syndrome

**Background.** Early diagnosis of thrombocytopathies in children is a relevant objective of pediatrics. Diagnostics helps prevent the development of bleeding, chronic posthemorrhagic anemia, reduces the risk of thrombosis. **The aim of the study** is an assessment of the incidence of platelet aggregation disorders in children with manifestations of hemorrhagic syndrome against the background of chronic pathology. **Methods.** The study was conducted on the basis of the Research Institute of Pediatrics and Children's Health, Scientific Center No. 2, Petrovsky National Research Centre of Surgery in the period from January — until December 2022. 62 children were included in the study, of which 50 children were selected (21 boys and 29 girls) aged 2 years 3 months to 17 years 11 months. The median age was 9.4 (7.2; 13.4). Aggregometry was performed using an impedance semi-automatic aggregometer in whole blood. **Results.** Depending on the diagnosis, the children were divided into the following groups: cardiovascular diseases (CVD), lysosomal storage disorders (LSD), monogenic hereditary diseases (MHD), children with dysplastic syndrome (DS), children with pathology of the nervous system (NS). Hypoaggregation with thrombin-activating peptide (TRAP test) was detected in 28% of cases ( $n = 14$ ), more often in children from the group with MHD — 10% ( $n = 5$ ) and with the presence of DS — 10% ( $n = 5$ ). Hypoaggregation with adenosine diphosphate (ADP test) was detected in 20% of cases ( $n = 10$ ), with arachidonic acid (ASPI test) was detected in 14% ( $n = 7$ ). Hyperaggregation with the TRAP test was detected in 12% ( $n = 6$ ), with the ADP test detected in 8% of cases ( $n = 4$ ). Hyperaggregation with ASPI test was detected in 18% of cases ( $n = 9$ ). **Conclusion.** The analyzed results of laboratory tests of platelet aggregation function, hypoaggregation with inducers was observed in more than half of the children, hyperaggregation was observed was present in almost half of the patients.

**Key words:** thrombocytopathya, children, pediatrics, aggregation, aggregometry, hemorrhage, hereditary diseases

**For citation:** Gordeeva Olga B., Dobrotok Albina V., Volkova Mariia V., Aleshenko Natalia L., Kargin Vladimir S., Dzharkava Irine, Zhdanovskaia Nadezhda F. The results of the cross-sectional study of platelet aggregative function in children with hemorrhagic syndrome. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(1):6–14. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i1.2658>

ру геморрагического синдрома. Следует уточнять время манифестации эпизода кровотечения, наличие травм с последующими кровотечениями, эпизоды кровотечения при прорезывании, смене или экстракции зубов, наличие кровотоочивости десен при чистке зубов, гинекологический анамнез, проводились ли оперативные вмешательства с геморрагическими осложнениями или прием лекарственных препаратов, влияющих на функции тромбоцитов. У ближайших родственников ребенка необходимо выяснить наличие заболеваний, сопровождающихся геморрагическим синдромом (тромбоцитопении, тромбоцитопатии, коагулопатии, тромбофилии).

Второе звено диагностики — клинический анализ крови, оценка морфологии тромбоцитов в мазке крови, коагулологическое исследование плазмы (определение активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового времени, концентрации фибриногена, антитромбина III, D-димера, активности протеина C и S) для исключения дефицитных состояний, которые могут способствовать развитию нарушений в первичном звене гемостаза. Следует учитывать, что зачастую при тромбоцитопатиях не наблюдается отклонений от референсных значений в клиническом анализе крови. Морфологический анализ тромбоцитов позволяет получить дополнительную информацию относительно количества и размеров тромбоцитов, наличия их конгломератов и других особенностей.

Исследование функциональных нарушений тромбоцитов проводится с помощью оптической или импедансной агрегатометрии. Метод оптической агрегатометрии определяет пропускание света в образце плазмы, богатой тромбоцитами, при индукции агрегации тромбоцитов активаторами. Метод технически сложен, требует специализированной лаборатории, и его трудно стандартизировать.

Импедансная агрегатометрия, напротив, основана на агрегации активированных тромбоцитов на поверхности электродов. Агрегационная кривая и ее основные параметры рассчитываются автоматически. Измерения выполняются в образцах цельной крови, обработанной антикоагулянтами. Данный способ исследования позволяет исключить преаналитические погрешности, при этом отсутствует стадия активации тромбоцитов во время подготовки и необходимость в центрифугировании крови. Доступность стандартизированных активаторов упрощает измерения и, следовательно, позволяет проводить мониторинг функции тромбоцитов быстро и точно [6]. Исследование осуществляется с использованием различных индукторов агрегации (аденозиндифосфат, коллаген, арахидоновая кислота, тромбин-активирующий пептид, ристомин и др.) [7].

Агрегация с арахидоновой кислотой (ASPI-тест) сопровождается активацией фосфолипазы и последующим образованием вторичных посредников, мобилизацией внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  и высвобождением арахидоновой кислоты [8].

Действие аденозиндифосфата в качестве индуктора (ADP) опосредуется через связывание с рецепторами P2Y1 и P2Y12 на мембране тромбоцитов. При взаимодействии тромбоцитов с аденозиндифосфатом происходит первичная кальций-зависимая агрегация. Данный тест используется для обнаружения ингибирования тромбоцитарных рецепторов P2Y1 и P2Y12.

Агрегация с тромбин-активирующим пептидом (TRAP-тест) отражает потенциальную способность тромбоцитов к агрегации. В качестве индуктора выступает пептид, активирующий рецептор тромбина PAR-1 [9].

## Цель исследования

Цель проведенного исследования — оценить частоту встречаемости нарушения агрегации тромбоцитов у детей с проявлениями геморрагического синдрома.

## МЕТОДЫ

Оценка агрегационной функции тромбоцитов проводилась на основании установленных ранее референсных интервалов [10].

## Дизайн исследования

На базе НИИ педиатрии и охраны здоровья детей (НКЦ №2) в одномоментное проспективное исследование были отобраны дети, имеющие в анамнезе и/или на момент осмотра геморрагический синдром на фоне хронической патологии.

На первом этапе обследованы 62 ребенка с геморрагическим синдромом на момент осмотра и/или в анамнезе. Из них отобраны для анализа 50 детей (21 мальчик и 29 девочек) в возрасте от 2 лет 3 мес до 17 лет 11 мес без анемии, клинических симптомов воспаления и метаболического синдрома. Средний возраст составил 9 лет 1 мес.

Всем детям проведено комплексное обследование, которое включало физикальный осмотр (сбор анамнеза, жалоб, клинический осмотр), лабораторные методы (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, агрегатометрия).

Агрегацию тромбоцитов определяли в цельной крови, стабилизированной гирудином, с помощью агрегометра Multiplate (Roche, Франция).

## Условия проведения исследования

Исследование было проведено на базе НИИ педиатрии и охраны здоровья детей, ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (г. Москва, Россия). Включение участников и сбор данных осуществлялись в период с января по декабрь 2022 г.

В исследование были включены 62 ребенка с геморрагическим синдромом на момент осмотра и/или в анамнезе, из них отобраны 50 детей (21 мальчик и 29 девочек) в возрасте от 2 лет 3 мес до 17 лет 11 мес без анемии, клинических симптомов воспаления и метаболического синдрома.

Всем детям проводилось комплексное обследование, включающее физикальный осмотр (сбор анамнеза, жалоб, клинический осмотр), лабораторные методы (общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, агрегатометрия).

## Критерии соответствия

Критерием включения в исследование являлся геморрагический синдром в анамнезе и/или на момент клинического осмотра у детей на фоне хронической патологии.

Из исследования исключались дети с клиническими проявлениями анемии, симптомов воспалительного процесса, метаболического синдрома.

## Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Критерии соответствия установлены на основании научных данных статей, публикаций. Список литературы приведен в конце статьи.

## Подбор участников в группы

Подбор участников проходил на основании наличия геморрагического синдрома в анамнезе и/или

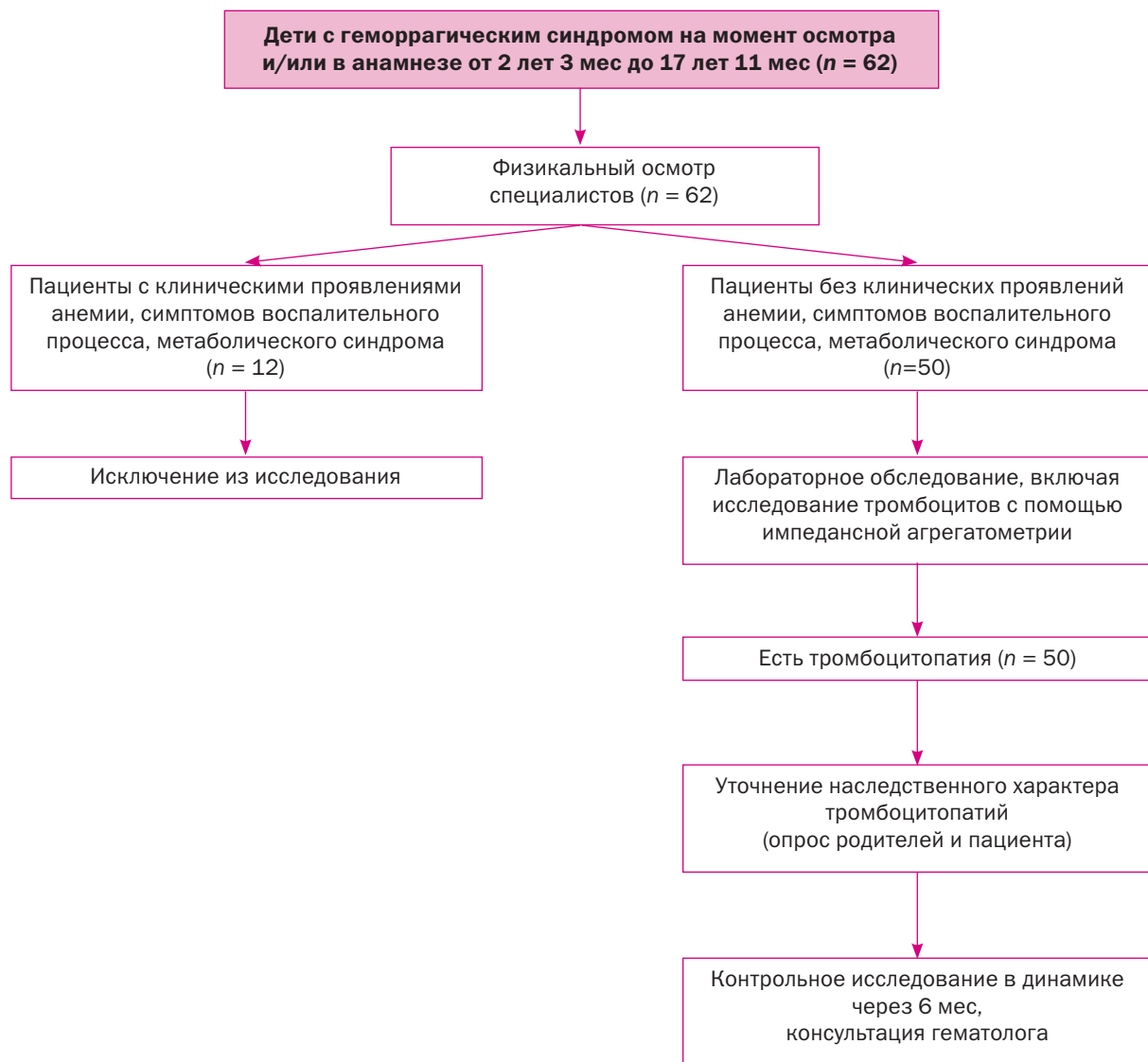


Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Study design

на момент клинического осмотра с хронической патологией, без анемии, клинических симптомов воспаления и метаболического синдрома.

#### Целевые показатели исследования

##### Основной показатель исследования

В зависимости от нозологии пациенты были распределены на следующие группы: заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) — кардиомиопатии — 10% (5 человек), лизосомные болезни накопления (ЛБН) — мукополисахаридоз I и II типов — 8% (4 человека), наследственные моногенные синдромы (НМС) — синдром Ретта, синдром Нунан, синдром Кабуки — 22% (11 человек), дети с патологией нервной системы (НС) — цереб्रोастенический синдром, нарушение когнитивных функций — 20% (10 человек), дети с диспластическим синдромом (ДС) — 40% (20 человек). К дисплазии соединительной ткани (ДС) относят генетически гетерогенную группу отклонений структурно-функциональных нарушений соединительной ткани, формирующейся в процессе онтогенеза. Распределение пациентов по нозологиям представлено на рис. 2.

По результатам исследования выявлена гипоагрегация с тромбин-активирующим пептидом в 28% случаев

(14 пациентов). Из них чаще — у детей из групп с НМС — 10% (5 пациентов), а также у пациентов с ДС — 10% (5 человек).

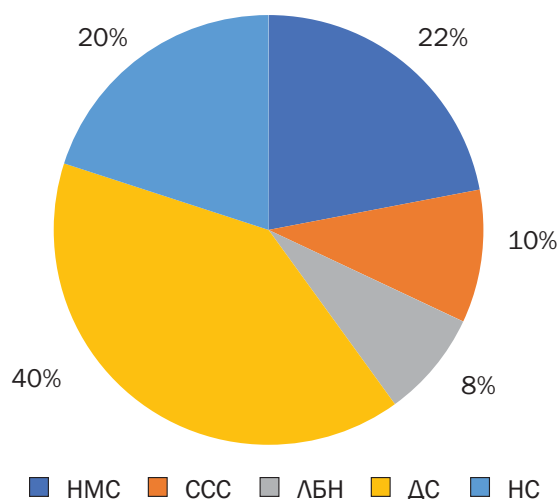
Гипоагрегация с аденозиндифосфатом выявлена у 20% (10 пациентов) с преобладанием у детей с ДС — 10% (5 человек).

Гипоагрегация с арахидоновой кислотой выявлена у 14% (7 пациентов) с преобладанием в группе детей с ДС — 8% (n = 4). В группе пациентов ЛБН гипоагрегация с арахидоновой кислотой не выявлена. Таким образом, гипоагрегация тромбоцитов была выявлена у 62% (n = 31) среди всех пациентов с наличием геморрагического синдрома. Результаты исследования агрегации (гипоагрегации) тромбоцитов представлены на рис. 3 и в табл. 1.

Гиперагрегация с тромбин-активирующим пептидом выявлена у 12% (n = 6) пациентов.

Гиперагрегация с аденозиндифосфатом выявлена в 8% (n = 4) случаев. У детей с НМС и ССС гиперагрегация с аденозиндифосфатом не выявлена.

Гиперагрегация с арахидоновой кислотой выявлена в 18% случаев (9 человек) с преобладанием детей из группы ДС — 6% (n = 3) и из группы НС — 6% (n = 3) среди обследованных детей.



**Рис. 2.** Группы распределения пациентов по нозологиям

*Примечание.* HMC — дети с наследственными моногенными синдромами; CCC — дети с патологией сердечно-сосудистой системы; ЛБН — дети с лизосомальными болезнями накопления; ДС — дети с диспластическим синдромом; НС — дети с патологией нервной системы.

**Fig. 2.** Groups of patients' distribution by nosology

*Note.* MHD (HMC) — children with monogenic hereditary diseases; CVD (CCC) — children with cardiovascular diseases; LSD (ЛБН) — children with lysosomal storage disorders; DS (ДС) — children with dysplastic syndrome; NS (НС) — children with pathology of the nervous system.

У детей из группы ЛБН гиперагрегация с арахидоновой кислотой не встречалась. У пациентов с HMC и CCC гиперагрегации с АДФ не выявлено. Данные гиперагрегации тромбоцитов с различными индукторами представлены на рис. 4 и в табл. 2.

### Методы измерения целевых показателей

Исследование агрегации тромбоцитов проводили в цельной крови с помощью полуавтоматического агрегометра Multiplate (Roche, Франция) с использованием различных индукторов агрегации. Образцы крови доставляли в лабораторию в течение 15–20 мин после венепункции и анализировали через 30–35 мин с момента поступления биологического материала. В качестве индукторов использовали тромбин-активирующий пептид (TRAP-тест), аденозиндифосфат (ADP-тест), арахидоновую кислоту (ASPI-тест).

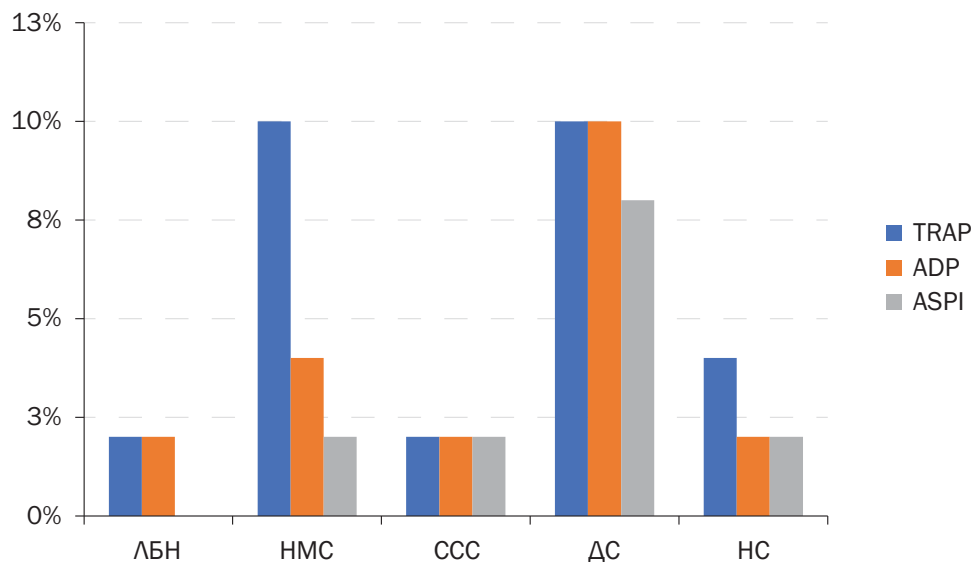
Референсные интервалы агрегации с разными индукторами основывались на результатах предыдущих исследований [10].

Обеспечено ежегодное техническое обслуживание автоматического агрегометра Multiplate (VerumDiagnostica, Roche, Франция). Проверка правильности работы измерительных частей с помощью электронного контроля качества согласно инструкции по эксплуатации прибора осуществлялась ежедневно. Контроль качества импедансной агрегатометрии с использованием сертифицированных контрольных материалов для проведения внутрилабораторного контроля качества согласно инструкции по эксплуатации анализатора проводится ежемесячно.

### СТАТИСТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕДУРЫ

#### Статистические методы

Статистический анализ был выполнен с использованием R, версия 4.1.3. Для сравнения категориальных признаков применяли критерий  $\chi^2$  (хи-квадрат) Пирсона и точный критерий Фишера (при числе наблюдений в одной из ячеек таблицы  $2 \times 2 \leq 5$ ). Проверка гипотез была двусторонней, различия  $p < 0,05$  учитывались как статистически значимые.



**Рис. 3.** Распределение тромбоцитопатий при гипоагрегации тромбоцитов с различными индукторами у пациентов в зависимости от нозологии

*Примечание.* TRAP (thrombin receptor activating peptide test) — тест с активатором рецепторов тромбина; ADP (adenosine diphosphate test) — тест с аденозиндифосфатом; ASPI (arachidonic acid test) — тест с арахидоновой кислотой; ЛБН — дети с лизосомальными болезнями накопления; HMC — дети с наследственными моногенными синдромами; CCC — дети с патологией сердечно-сосудистой системы; ДС — дети с диспластическим синдромом; НС — дети с патологией нервной системы.

**Fig. 3.** The distribution of thrombocytopathies in patients with platelet hypoaggregation with various inducers, depending on the nosology

*Note.* TRAP — thrombin receptor activating peptide test; ADP — adenosine diphosphate test; ASPI — arachidonic acid-induced aggregation test; LSD (ЛБН) — children with lysosomal storage disorders; MHD (HMC) — children with monogenic hereditary diseases; CVD (CCC) — children with cardiovascular diseases; DS (ДС) — children with dysplastic syndrome; NS (НС) — children with pathology of the nervous system.

Таблица 1. Распределение гипоагрегации тромбоцитов у пациентов в зависимости от нозологии  
Table 1. The distribution of platelet hypoaggregation in patients depending on nosology

Нозологии Индукторы	Дети с лизосомными болезнями накопления, % (n)	Дети с наследственными моногенными синдромами, % (n)	Дети с патологией со стороны сердечно-сосудистой системы, % (n)	Дети с диспластическим фенотипом, % (n)	Дети с патологией нервной системы, % (n)
TRAP	2 (1)	10 (5)	2 (1)	10 (5)	4 (2)
ADP	2 (1)	4 (2)	2 (1)	10 (5)	2 (1)
ASPI	0	2 (1)	2 (1)	8 (4)	2 (1)

Примечание. TRAP (thrombin receptor activating peptide test) — тест с активатором рецепторов тромбина; ADP (adenosine diphosphate test) — тест с аденозиндифосфатом; ASPI (arachidonic acid test) — тест с арахидоновой кислотой.  
Note. TRAP — thrombin receptor activating peptide test; ADP — adenosine diphosphate test; ASPI — arachidonic acid-induced aggregation test.

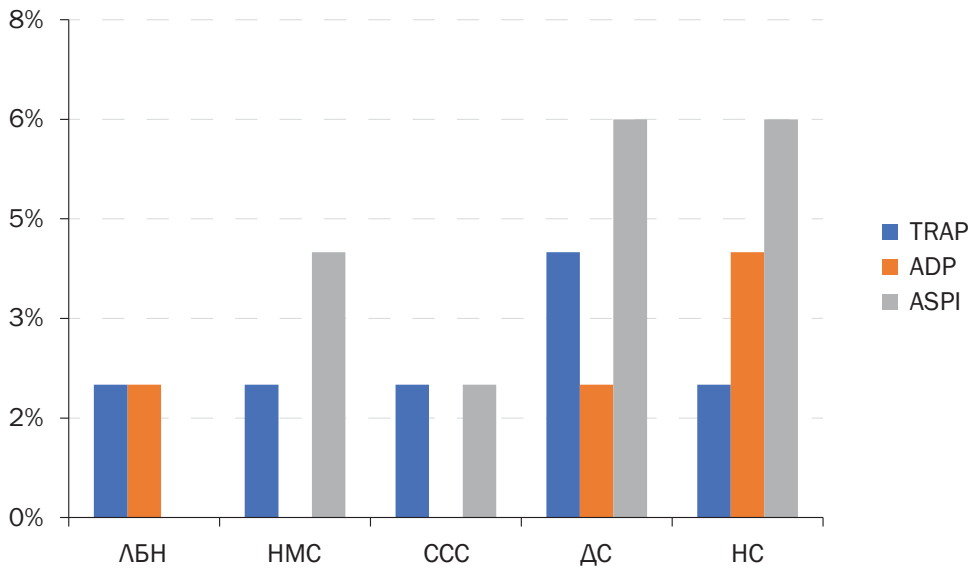


Рис. 4. Распределение тромбоцитопатий при гиперагрегации тромбоцитов с различными индукторами у пациентов в зависимости от нозологии  
Примечание. TRAP (thrombin receptor activating peptide test) — тест с активатором рецепторов тромбина; ADP (adenosine diphosphate test) — тест с аденозиндифосфатом; ASPI (arachidonic acid test) — тест с арахидоновой кислотой; ЛБН — дети с лизосомальными болезнями накопления; НМС — дети с наследственными моногенными синдромами; CCC — дети с патологией сердечно-сосудистой системы; ДС — дети с диспластическим синдромом; НС — дети с патологией нервной системы.  
Fig. 4. The distribution of thrombocytopathies in patients with platelet hyperaggregation with various inducers, depending on the nosology

Note. TRAP — thrombin receptor activating peptide test; ADP — adenosine diphosphate test; ASPI — arachidonic acid-induced aggregation test; LSD (ЛБН) — children with lysosomal storage disorders; MHD (НМС) — children with monogenic hereditary diseases; CVD (ССС) — children with cardiovascular diseases; DS (ДС) — children with dysplastic syndrome; NS (НС) — children with pathology of the nervous system.

Таблица 2. Распределение гиперагрегации тромбоцитов у пациентов в зависимости от нозологии  
Table 2. The distribution of platelet hyperaggregation in patients depending on nosology

Нозологии Индукторы	Дети с лизосомными болезнями накопления, % (n)	Дети с наследственными моногенными синдромами, % (n)	Дети с патологией со стороны сердечно-сосудистой системы, % (n)	Дети с диспластическим фенотипом, % (n)	Дети с патологией нервной системы, % (n)
TRAP	2 (1)	2 (1)	2 (1)	4 (2)	2 (1)
ADP	2 (1)	0	0	2 (1)	4 (2)
ASPI	0	4 (2)	2 (1)	6 (3)	6 (3)

Примечание. TRAP (thrombin receptor activating peptide test) — тест с активатором рецепторов тромбина; ADP (adenosine diphosphate test) — тест с аденозиндифосфатом; ASPI (arachidonic acid test) — тест с арахидоновой кислотой.  
Note. TRAP — thrombin receptor activating peptide test; ADP — adenosine diphosphate test; ASPI — arachidonic acid-induced aggregation test.

## ЭТИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА

Исследование одобрено независимым этическим комитетом ФГБНУ ЦКБ РАН (в настоящее время — ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»), протокол № 148 от 15.01.2021; законные представители ребенка или ребенок, достигший возраста 15 лет, подписывали информированное добровольное согласие на обследование. При формировании базы данных исследования все сведения об участвовавших пациентах были деперсонализированы.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Характеристики выборки (групп) исследования

В исследование были включены 62 ребенка с хронической патологией, 25 мальчиков и 37 девочек, наблюдавшихся на базе НИИ педиатрии и охраны здоровья детей с января по декабрь 2022 г. Средний возраст составил 9 лет 1 мес (диапазон 1 год — 18 лет).

Критериями включения в исследование являлось наличие геморрагического синдрома в анамнезе и/или на момент клинического осмотра у детей. В исследование были включены 62 ребенка с различной патологией, из них отобраны 50 детей (21 мальчик и 29 девочек) в возрасте от 2 лет 3 мес до 17 лет 11 мес без анемии, клинических симптомов воспаления и метаболического синдрома. Медиана возраста составила 9,4 (7,2; 13,4).

В основную выборку пациентов вошли 50 детей, 21 мальчик и 29 девочек, результаты обследования которых были проанализированы.

Из исследования исключались дети с клиническими проявлениями анемии, симптомов воспалительного процесса, метаболического синдрома.

### Основные результаты исследования

Дефекты первичного звена гемостаза представляют собой наиболее распространенные причины аномальных кровотечений. В нашем исследовании более чем у половины детей ( $n = 62\%$ ) с геморрагическим синдромом выявлена гипоагрегация тромбоцитов и в 38% случаев — гиперагрегация тромбоцитов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

В ходе проведенного исследования выявлена гипоагрегация тромбоцитов более чем у половины детей. Полученные данные согласуются с результатами других научных исследований, которые оценивали наличие тромбоцитопатий у детей с кровотечениями различной локализации.

Гипоагрегация тромбоцитов со всеми индукторами была выявлена у 62% ( $n = 31$ ) среди всех пациентов, при этом в группе пациентов с ЛБН гипоагрегация с арахидоновой кислотой не выявлена. Тромбоцитопатия чаще всего встречалась у пациентов с диспластическим фенотипом, что, вероятно, связано с нарушением функции рецепторов к коллагену на поверхности тромбоцитов. Выявленные изменения в агрегационной функции тромбоцитов необходимо учитывать при наблюдении пациентов с дисплазией соединительной ткани.

Гиперагрегация тромбоцитов со всеми индукторами была выявлена у 38% ( $n = 19$ ) среди всех пациентов с преобладанием среди пациентов из группы патологии НС, что, вероятно, связано с проявлениями эндотелиальной дисфункции. У детей с ЛБН гиперагрегация с арахидоновой кислотой не встречалась. У пациентов с НМС и ССС гиперагрегации с АДФ не отмечалось. Выявленные изменения функциональных свойств тромбоцитов необ-

ходимо учитывать при наблюдении за пациентами с нарушениями когнитивных функций и цереб्रोастеническим синдромом.

### Ограничения исследования

В настоящем исследовании участвовали 50 отобранных пациентов. Были соблюдены все правила преаналитического и аналитического этапов взятия образцов крови и их анализа.

Необходимые условия проведения качественного наблюдательного исследования соблюдены.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проанализированы результаты лабораторных исследований агрегационной функции тромбоцитов. Гипоагрегация тромбоцитов со всеми индукторами была выявлена у 62% ( $n = 31$ ) среди всех пациентов. Полученные данные согласуются с результатами других научных исследований, которые оценивали наличие тромбоцитопатий у детей с кровотечениями различной локализации. Гиперагрегация тромбоцитов со всеми индукторами была выявлена у 38% ( $n = 19$ ). У детей с ЛБН изменений в агрегационной функции тромбоцитов с исследуемыми индукторами не отмечено.

С учетом сложности первичной диагностики тромбоцитопатии при наличии геморрагического синдрома, длительных периодов отсутствия клинических проявлений необходимо тщательное изучение анамнеза у пациента и его родственников первой линии родства. Нормальные результаты агрегатометрии в сочетании с умеренными проявлениями кровоточивости не позволяют однозначно исключить наличие тромбоцитопатии, поэтому необходимо проведение диагностических исследований в динамике наряду с тщательным сбором семейного анамнеза по геморрагическому синдрому у родственников первой линии и опросом пациентов с помощью педиатрической шкалы кровоточивости — PBQ (Pediatric Bleeding Questionnaire), что в значительной степени облегчит постановку диагноза. Широкое внедрение агрегатограммы в качестве стандартной диагностической процедуры будет способствовать своевременной диагностике тромбоцитопатий, что позволит назначать адекватную этиопатогенетическую терапию на ранних этапах и дать рекомендации по профилактике геморрагического синдрома, особенно при планируемых оперативных вмешательствах (тонзиллэктомия, экстракция зубов и т.д.), при выборе спортивных увлечений.

Прогноз заболеваний условно благоприятный при своевременной диагностике и адекватном лечении, что позволит быстро купировать геморрагический синдром и предупредить развитие грозных осложнений. Диагностика позволит предотвратить развитие таких осложнений, как кровотечения, хроническая постгеморрагическая анемия, и снижает риск развития тромбозов.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

### FINANCING SOURCE

Not specified.

### РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

**ВКЛАД АВТОРОВ**

О.Б. Гордеева — планирование, непосредственное участие в проведении исследования, поисково-аналитическая работа при написании статьи, участие в написании текста рукописи, участие в редактировании и утверждении окончательного варианта статьи для публикации.

А.В. Доброток — участие в проведении исследования, проведение поисково-аналитической работы при написании статьи, участие в написании текста рукописи.

М.В. Волкова — участие в проведении исследования, проведение поисково-аналитической работы при написании статьи, участие в написании текста рукописи.

Н.Л. Алешенко — участие в проведении исследования, подготовка публикации.

В.С. Каргин — участие в проведении исследования, участие в написании текста рукописи.

И. Джгаркава — учет и регистрация данных, лабораторная диагностика, подготовка публикации.

Н.Ф. Ждановская — учет и регистрация данных, участие в написании текста рукописи.

**AUTHORS' CONTRIBUTION**

Olga B. Gordeeva — planning, direct participation in conducting research, search and analytical work, writing, editing and approving the final version of the article.

Albina V. Dobrotok — participation in conducting research, conducting search and analytical work, writing.

Mariya V. Volkova — participation in conducting research, conducting search and analytical work, writing.

Natalia L. Aleshenko — participation in the research, preparation of the publication.

Vladimir S. Kargin — participation in the research, writing.

Irine Dzharkava — accounting and registration of data, laboratory diagnostics, preparation of publication.

Nadezhda F. Zhdanovskaia — accounting and registration of data, participation in writing the text of the manuscript.

**ORCID**

**О.Б. Гордеева**

<https://orcid.org/0000-0001-8311-9506>

**А.В. Доброток**

<https://orcid.org/0000-0001-8116-598X>

**М.В. Волкова**

<https://orcid.org/0009-0003-2719-0596>

**Н.Л. Алешенко**

<https://orcid.org/0000-0003-4891-9959>

**В.С. Каргин**

<https://orcid.org/0000-0002-7584-1467>

**И. Джгаркава**

<https://orcid.org/0009-0004-0583-8010>

**Н.Ф. Ждановская**

<https://orcid.org/0009-0008-2903-5617>

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES**

1. Тавлуева Е.В., Ярковская А.П., Алексеенко А.В. и др. Уровень провоспалительных маркеров у больных инфарктом миокарда при разных видах двойной антитромбоцитарной терапии // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. — 2017. — Т. 6. — № 4. — С. 27–35. — doi: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2017-6-4-27-35> [Tavluева EV, Yarkovskaya AP, Alekseenko AV, et al. Levels of proinflammatory markers in STEMI patients in different types of dual antiplatelet therapy. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017;6(4):27–35. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2017-6-4-27-35>]
2. Aliotta A, Bertaggia Calderara D, Zermatten MG, et al. Thrombocytopathies: Not Just Aggregation Defects — The Clinical Relevance of Procoagulant Platelets. *J Clin Med*. 2021;10(5):894. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10050894>
3. Кумскова М.А., Яструбинская О.И., Лихачева Е.А. и др. Особенности диагностики Бернара-Суллье // *Гематология и трансфузиология*. — 2016. — Т. 61. — № 4. — С. 217–221. — doi: <https://doi.org/10.18821/0234-5730/2016-61-4-217-221> [Kumskova MA, Yastrubinskaya OI, Likhachyova EA, et al. Features of diagnostics of Bernard-Soulier syndrome. *Hematology and Transfusiology. Russian Journal (Gematologiya i transfusologiya)*. 2016;61(4):217–221. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18821/0234-5730/2016-61-4-217-221>]
4. Фёдорова Д.В., Жарков П.А., Плясунова С.А. и др. Диагностика врожденных нарушений функций тромбоцитов: современное состояние вопроса // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. — 2017. — Т. 16. — № 1. — С. 83–95. — doi: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2017-16-1-83-95> [Fedorova DV, Zharkov PA, Plyasunova SA, et al. Diagnostika vrozhdennykh narushenii funktsii trombositov: sovremennoe sostoyanie voprosa. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2017;16(1):83–95. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2017-16-1-83-95>]
5. Исаева Б.Э., Макимбетов Э.К. Тромбоцитопатии у детей с нарушением адгезии и агрегации тромбоцитов // *Научное*

*образование. Медицинские науки*. — 2020. — № 2. — С. 26–29. — doi: <https://doi.org/10.17513/srms.1100> [Isaeva BE, Makimbetov EK. Trombotsitopatii u detei s narusheniem adgezii i agregatsii trombositov. *Nauchnoe obrazovanie. Meditsinskie nauki*. 2020;(2):26–29. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17513/srms.1100>]

6. Ярец Ю.И., Ромашевская И.П., Ходулева С.А. и др. Агрегатометрия в диагностике тромбоцитопатий у детей // *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. — 2021. — Т. 7. — № 4. — С. 507–511. — doi: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.7.4.013> [Yarets Y, Romashevskaya I, Choduleva S, et al. Aggregatometry in the diagnosis of thrombocytopathies in children. *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe*. 2021;7(4):507–511. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.7.4.013>]

7. Soliman M, Hartmann M. Multiplate Platelet Aggregation Findings Are Dependent on Platelet Count but Can Be Corrected by Use of a Ratio. *Appl Sci*. 2020;10(22):7971. doi: <https://doi.org/10.3390/app10227971>

8. Baglin T, Gray E, Greaves M, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol*. 2010;149(2):209–220. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.08022.x>

9. Baglin T, Gray E, Greaves M, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA*. 2005;293(19):2352–2361. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.293.19.2352>

10. Гордеева О.Б., Карасева М.С., Бабайкина М.А. и др. Исследование агрегационной функции тромбоцитов у детей для определения нормативных значений в различных возрастных группах // *Лечащий Врач*. — 2022. — Т. 25. — № 4. — С. 27–32. — doi: <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.4.005> [Gordeeva OB, Karaseva MS, Babaikina MA, et al. Platelet aggregation function test for children in order to determine the normative values in different age groups. *Lechaschi Vrach*. 2022;25(4):27–32. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.4.005>]

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

---

**Доброток Альбина Витальевна** [*Albina V. Dobrotok*, MD]; **адрес:** 113999, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1  
[**address:** 10, Fotievoi Str., building 1, Moscow, 113999, Russian Federation]; **e-mail:** dobrotokav@gmail.com;  
**eLibrary SPIN:** 4248-8015

**Гордеева Ольга Борисовна**, к.м.н. [*Olga B. Gordeeva*, MD, PhD]; **e-mail:** obr@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 2562-7725

**Волкова Мария Владиславовна** [*Mariia V. Volkova*, MD]; **e-mail:** yamahavsekaknado@mail.ru

**Алешенко Наталья Леонидовна** [*Natalia L. Aleshenko*, MD]; **e-mail:** nl.aleshenko@gmail.com;  
**eLibrary SPIN:** 7387-8709

**Каргин Владимир Сергеевич**, к.фарм.н. [*Vladimir S. Kargin*, MD, PhD]; **e-mail:** kvc12.kargin@yandex.ru;  
**eLibrary SPIN:** 1557-6264

**Джгаркава Ирине** [*Irine Dzharkava*, MD]; **e-mail:** irinedzharkava@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 1202-0773

**Ждановская Надежда Федоровна** [*Nadezhda F. Zhdanovskaia*, MD]; **e-mail:** nf.zhdanovskaya@gmail.com